

¹ Московский областной
перинатальный центр

² Федеральный
медицинский
биофизический центр
им. А.И. Бурназяна

³ Родильный дом № 20,
Москва

⁴ Ногинская
центральная районная
больница

Очень ранние преждевременные роды: современный подход

О.Ф. Серова^{1, 2}, И.В. Чернигова¹, Е.В. Данилова^{2, 3}, Е.Е. Еременко¹,
В.И. Толокнов⁴

Адрес для переписки: Ольга Федоровна Серова, olga-serova@yandex.ru

Актуальность. Отсутствует единый подход к ведению очень ранних преждевременных родов и выхаживанию детей с экстремально низкой массой тела.

Цель: оценка новых подходов к ведению очень ранних преждевременных родов.

Материал и методы. Проведен анализ всех случаев очень ранних преждевременных родов, произошедших в Московском областном перинатальном центре за последние пять лет, со сравнительным анализом методов родоразрешения в зависимости от срока гестации. Оценены перинатальные исходы при разных сроках беременности для новорожденных с экстремально низкой массой тела и методах родоразрешения. Определены основные группы риска по развитию очень ранних преждевременных родов. Проведена оценка эффективности профилактики респираторного дистресс-синдрома при угрожающих родах в 22–27 недель гестации.

Выводы. Основным фактором риска очень ранних преждевременных родов является урогенитальная инфекция. Применение микронизированного прогестерона снижает риск угрозы рождения детей с экстремально низкой массой тела и улучшает гормональную функцию плаценты. Профилактика респираторного дистресс-синдрома плода в сроках гестации 22–27 недель глюкокортикоидами достоверно увеличивает процент выживаемости детей с экстремально низкой массой тела. Перинатальная смертность и выживаемость детей с экстремально низкой массой тела зависят от срока гестации и метода родоразрешения.

Ключевые слова: очень ранние преждевременные роды, экстремально низкая масса тела, перинатальные исходы, выживаемость

Актуальность

Преждевременные роды, особенно очень ранние, являются лидирующей причиной неонатальной заболеваемости и смертности и ответственны за 60–75% всех неонатальных смертей, не связанных с врожденными уродствами [1–3]. Несмотря на успехи современного акушерства и неонатологии, перинатальная смертность при преждевременных родах на 22–24-й неделе гестации в шесть раз превышает аналогичный показатель при рождении детей в более поздние сроки [4–7]. Наиболее высокие показатели мертворождения и ранней неонатальной смертности при очень ранних преждевременных родах отмечаются на 22–25-й неделе гестации [8]. В этой связи, по мнению некоторых исследователей, если ребенок родился на 22–24-й неделе беременности, реанимационные мероприятия должны носить паллиативный характер, так как данный срок гестации является критическим, переходным, или «серой зоной». В то же время среди детей, рожденных на сроке 25 недель и более, реанимационные мероприятия должны проводиться в полном объеме с индивиду-



альным интенсивным уходом [9]. Однако в разных странах установленный объем реанимационных мероприятий (рис. 1) [10]. В нашей стране данная проблема начала решаться с переходом на классификацию и учет преждевременных родов согласно критериям ВОЗ. Так, с вступлением в силу приказа Минздравсоцразвития России № 1687н от 27 декабря 2011 г. оказание реанимационной помощи детям, рожденным начиная с 22-й недели и весом от 500 г, регламентировано законом.

Цель исследования

Оценить новые подходы к ведению очень ранних преждевременных родов (на базе Московского областного перинатального центра).

Материал и методы исследования

В связи с поставленной задачей был:

- проведен анализ всех случаев за 2009–2013 гг. очень ранних преждевременных родов со сравнительным анализом методов родоразрешения в зависимости от срока гестации;
- оценены перинатальные исходы при разных сроках беременности для новорожденных с экстремально низкой массой тела и разных методах родоразрешения;
- определены основные группы риска по развитию очень ранних преждевременных родов;
- оценена эффективность профилактики респираторного дистресс-синдрома при угрожающих родах в 22–27 недель гестации.

Основным критерием включения в исследование явился факт родов в сроке 22–27 недель беременности, за исключением случаев врожденных пороков развития плода, поскольку метод родоразрешения в такой ситуации не оказывает существенного влияния на перинатальные исходы.

Всего за пять (2009–2013) лет зарегистрировано 24 859 родов, из которых 166 (0,67%) произош-

ло на сроке 22–27 недель, из них на сроке 22–24 недели – 18%, 25 неделя – 16%, 26–27 недель – 66%. За этот период родилось 25 384 ребенка, из них на сроке 22–27 недель – 188 (0,74%), с массой тела 500–749 г – 32%, 750–999 г – 46%, а 1000 г и более – 22%.

Пациентки с очень ранними преждевременными родами были разделены на две группы в зависимости от критериев живорожденности:

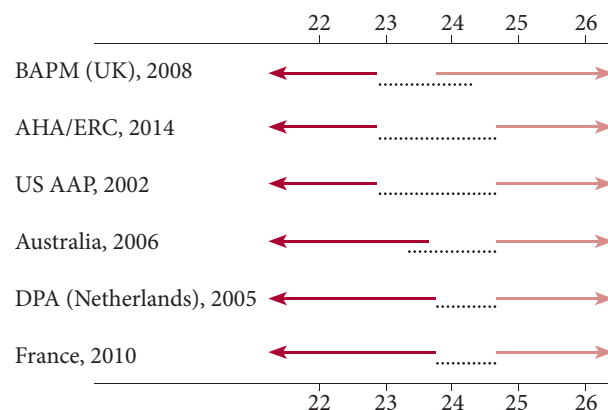
- первую группу составили 79 женщин, рожавших в 2009–2011 гг. (родилось 94 ребенка, 68 живых);
- вторую группу – 87 женщин, рожавших в 2012–2013 гг. (родилось 94 ребенка, 91 живой).

Пациентки прошли общеклиническое, ультразвуковое, бактериологическое и иммуноферментное (определение гормонов фетоплацентарного комплекса) обследование. Статистический анализ полученных данных и сравнение групп проводили при помощи пакетов Statistica и StatGraph. Вычисляли средние значения числовых показателей со стандартной ошибкой. Значимыми результаты признавались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ анамнеза пациенток двух групп, оцененного ретроспективно и проспективно, показал, что большая часть из них находилась в активном репродуктивном возрасте. Вредные привычки (курение) имели восемь (11,7%) женщин первой группы и 12 (14,8%) – второй группы. Масса тела пациенток в первой группе колебалась от 46,0 до 97,8 кг (средняя масса тела составила $73,9 \pm 3,6$ кг), а во второй – от 47,7 до 98,35 кг (средняя масса тела составила $75,5 \pm 2,9$ кг). Работали 49 (72,05%) женщин в первой группе и 58 (71,6%) – во второй. Место работы не характеризовалось наличием профессиональных факторов вредности. Средний возраст начала половой жизни в первой группе составил $18,1 \pm 2,9$ лет, во второй – $18,4 \pm 2,3$ года. Пациентки обеих групп имели серьезно отя-

- ← Реанимация не рекомендуется
- Реанимация рекомендуется
- Реанимация по желанию пациента



AAP (American Academy of Pediatrics) – Американская академия педиатрии; AHA (American Heart Association) – Американская ассоциация кардиологов; BAPM (British Association of Perinatal Medicine) – Британская ассоциация специалистов перинатальной медицины; DPA (Dutch Pediatric Association) – Голландская ассоциация педиатров; ERC (European Resuscitation Council) – Европейский совет по реанимации.

Рис. 1. Рекомендуемые реанимационные мероприятия для детей, рожденных на 22–26-й неделе беременности

гощенный общий и акушерский анамнез, высокую частоту воспалительных процессов гениталий, оперативных вмешательств, а также гормональных нарушений и обусловленных ими заболеваний, что подтверждает полиэтиологичность причин, приводящих к очень ранним преждевременным родам.

При ведении беременности у данных групп пациенток особое внимание уделялось оценке факторов риска развития преждевременных родов, применению микронизированного прогестерона с целью предотвращения преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточности, профилактике респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами.

Факторы риска развития очень ранних преждевременных родов имеют свои региональные и территориальные особенности. Например, в странах Южной Африки основными факторами риска являются инфекционные заболевания (малярия), а в странах



Рис. 2. Факторы риска развития очень ранних преждевременных родов

Европы – стрессовые ситуации и ожирение [11]. В нашем исследовании основными факторами риска оказались урогенитальные инфекции (84,3%), которые и стали ведущей причиной перинатальной смертности в обеих группах ($p = 0,05$) (рис. 2).

Важным моментом в ведении беременных с угрозой преждевременных родов является применение микронизированного прогестерона, который не только оказывает влияние на пролонгирование беременности, но и предупреждает развитие фетоплацентарной недостаточности [12]. Последнее имеет значение в связи с тем, что треть детей, родившихся в сроке беременности 22–27 недель (66%), страдали синдромом задержки развития плода.

Профилактика угрозы преждевременных родов должна быть этиопатогенетической. Следствием снижения синтеза прогестерона и усиления выработки эстрогенов становится изменение соотношения «эстрогены – прогестерон», что стимулирует синтез простагландинов и запускает каскад реакций, приводящих к преждевременным родам [13, 14].

С 2011 г. клиническим протоколом, изложенным в методическом письме № 15-4/10/2-12700 Минздравсоцразвития России, предписано применение микронизированного прогестерона в вагинальных суппозиториях по 100–200 мг ежедневно у двух категорий беременных: с короткой шейкой матки ($< 2,5$ см) и преждевременными родами в анамнезе. Согласно

международным данным, при применении микронизированного прогестерона в данной группе женщин можно ожидать снижения частоты преждевременных родов на 35%, а также уменьшения частоты внутрижелудочкового кровоизлияния, частоты респираторного дистресс-синдрома плода [12–15].

Нами проведена сравнительная оценка эффективности токолитической терапии при угрозе преждевременных родов у 48 пациенток, принимавших бета-миметики (гексопреналина сульфат внутривенно капельно в дозе 1 мл в 500 мл физиологического раствора в течение пяти – семи дней), и у 47 женщин, получавших сочетанную терапию с микронизированным прогестероном (Утрожестан 400 мг/сут в течение трех-четырех дней, затем 200 мг/сут до 34-й недели). Установлено, что Утрожестан способствует увеличению продукции прогестерона и плацентарного лактогена в значительно большей степени, чем бета-миметики (рис. 3). В группе сочетанной терапии с Утрожестаном уровень прогестерона нормализовался у 86,4% беременных и остался практически неизменным у пациенток, получавших только бета-миметики. Кроме того, применение Утрожестана способствовало уменьшению частоты нарушений кровообращения в сосудах фетоплацентарного комплекса в 6,5 раз, в то время как применение бета-миметиков – лишь в 4,2 раза. Применение данного препарата во втором триместре позволило снизить риск преждевременных родов (в три раза), нарушений функции фетоплацентарного комплекса (в 2,5 раза), синдрома задержки развития плода (в два раза), частоту хронической гипоксии плода – в 1,7 раза.

Нет единого мнения о гестационных сроках начала проведения профилактики глюкокортикоидами респираторного дистресс-синдрома плода при угрозе преждевременных родов на 22–24-й неделе беременности [15]. Анализ перинатальных ис-

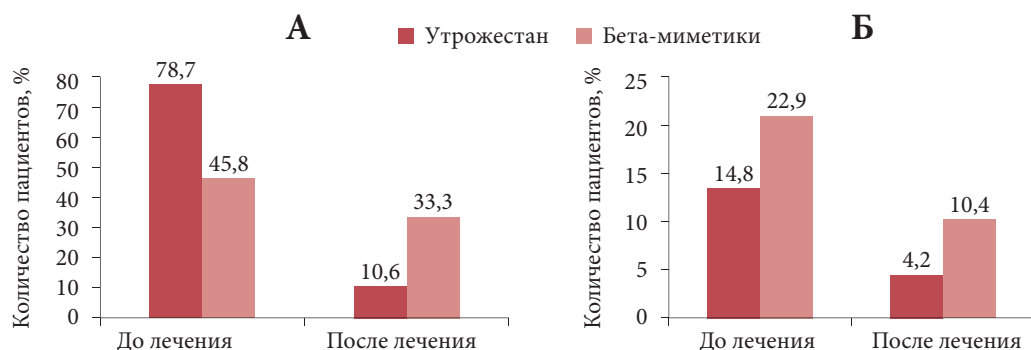


Рис. 3. Гормональная функция фетоплацентарного комплекса до и после лечения (количество больных с содержанием гормонов менее 25Пг): А – прогестерона; Б – плацентарного лактогена



ходов в обеих группах пациенток показал, что расширение показаний к проведению профилактики респираторного дистресс-синдрома плода с 22 недель во второй группе на 10,7% (с 41,5% в период 2009–2011 до 52,2% в период 2012–2013) привело к увеличению выживаемости детей с экстремально низкой массой тела на 11% (с 70,4 до 81,4%) ($p < 0,05$).

Самый главный и сложный вопрос, встающий перед акушерами, – это выбор метода родоразрешения при очень ранних преждевременных родах. В Московском областном перинатальном центре он решается на перинатальном консилиуме с участием врачей акушеров, неонатологов и самой женщины. При этом учитывается много факторов: состояние матери, плода, срок беременности, готовность родовых путей, предложение плода.

Сравнительный анализ продемонстрировал изменения в структуре родоразрешения: если до 2011 г. (первая группа) преобладали самопроизвольные роды и только 30% из них составляли оперативные, то во второй группе на долю самопроизвольных родов пришлось только 30%.

С изменением отношения к прерыванию беременности в сроке 22–27 недель гестации и переводом их в разряд преждевременных родов был пересмотрен и подход к их ведению: отсутствие родовозбуждения и стимуляции окситоцином, применение длительной эпидуральной анестезии. Это привело к более бережному родоразрешению, увеличению длительности родов. В третьем периоде родов снизилась частота выскабливаний стенок полости матки (только по показаниям, при этом в сроках 26–27 недель проводится ручное обследование полости матки). Это более щадящее для эндо- и миометрия вмешательство снижает риски при вынашивании последующих беременностей [14, 15] (рис. 4).

Частота кесаревых сечений во второй группе выросла во всех сроках гестации, причем мак-



Рис. 4. Тактика родоразрешения на сроке 22–27 недель гестации

симально в сроках 26–27 недель (с 42,3 до 75,9%).

Изменилась и структура показаний к абдоминальному родоразрешению. Если до 2011 г. (первая группа) это были в основном показания со стороны матери (75%), то с 2012 г. (вторая группа) расширились показания со стороны плода. Появилось такое показание, как декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность (4,9%), увеличилась доля сочетанных показаний на 47,2% (с 20 до 67,2%), в числе которых глубокая недоношенность (рис. 5). В результате профилактики и лечения фетоплацентарной

недостаточности, своевременного и более бережного родоразрешения отмечалось снижение перинатальной смертности во второй группе в полтора раза (за счет уменьшения антенатальной и интранатальной смертности). При этом вырос показатель ранней неонатальной смертности, так как уровень жизнеспособности глубоко недоношенных детей крайне низок (рис. 6). Однако если на сроке 22–25 недель наблюдалась тенденция к увеличению ранней неонатальной смертности, то на сроке 26–27 недель этот показатель практически не изменился, что свидетельствует о пер-

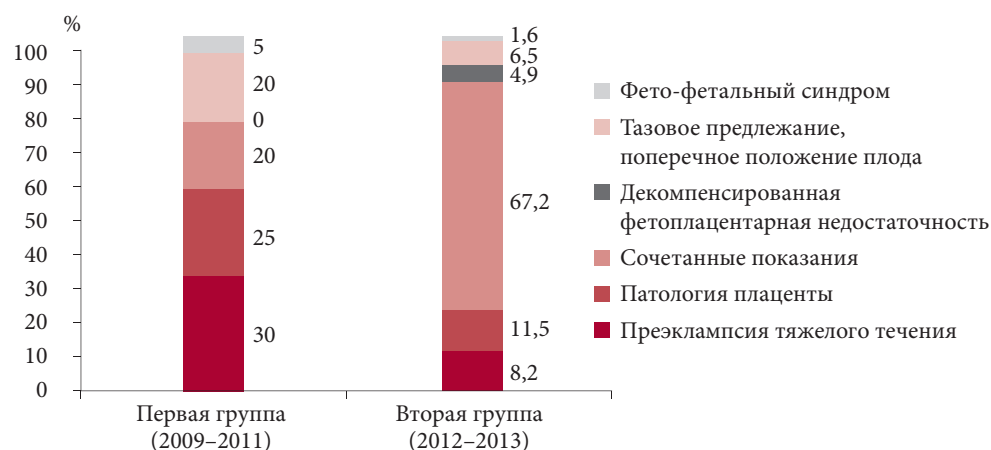


Рис. 5. Структура показаний к абдоминальному родоразрешению

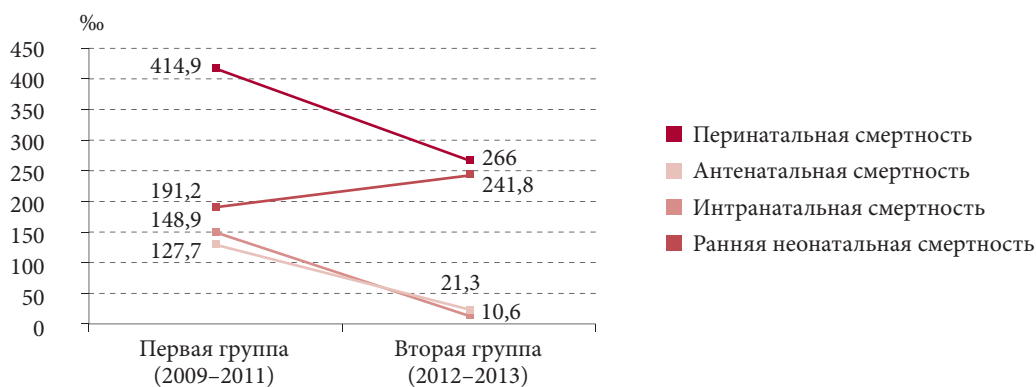


Рис. 6. Структура перинатальной смертности

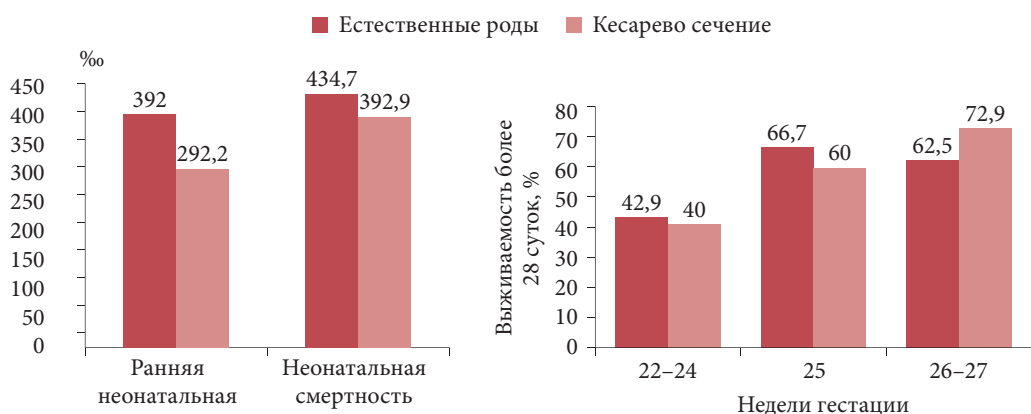
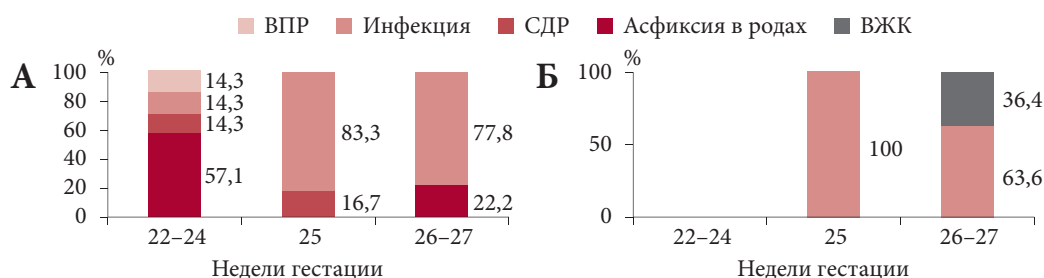


Рис. 7. Перинатальные исходы при различных методах родоразрешения (2012–2013)



ВПР – врожденные пороки развития; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; СДР – синдром дыхательных расстройств.

Рис. 8. Структура причин ранней (А) и поздней (Б) неонатальной смертности в различные сроки гестации (2012–2013)

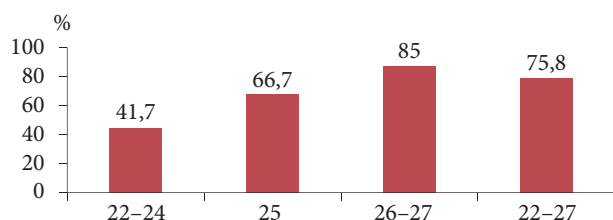


Рис. 9. Выживаемость детей, рожденных в 2012–2013 гг., в зависимости от сроков гестации

спективности этой группы новорожденных в плане выживания и выхаживания.

Обращает на себя внимание тот факт, что при абдоминальном родоразрешении ранняя неонатальная смертность снизилась в два раза при снижении неонатальной смертности в 1,2 раза по сравнению с самопроизвольными родами.

Мы провели оценку перинатальных исходов в зависимости от метода родоразрешения и срока гестации. Выживаемость детей более 28 дней, родившихся на 22–25-й неделе беременности, достоверно не зависит от метода родоразрешения, при этом дети, родившиеся на 26–27-й неделе при помощи кесарева сечения, выживают на 11,4% чаще ($p < 0,05$) (рис. 7).

В структуре причин ранней и поздней неонатальной смертности доминируют инфекционные процессы (в ранней неонатальной смертности – 67,7%, в поздней – 57,1%). И если в сроках гестации до 24 недель наблюдается весь спектр причин (врожденные пороки развития, синдром дыхательных расстройств, асфиксия в родах, инфекции), то с 25-й недели доминируют инфекционные осложнения и внутрижелудочковые кровоизлияния (как реализация инфекционных осложнений) (рис. 8).

Таким образом, за пять лет выживаемость детей с экстремально низкой массой тела при очень ранних преждевременных родах в Московском областном перинатальном центре составила 75,8%. Сравнить выживаемость детей в двух группах не представляется возможным в связи с переходом на другие критерии статистического учета с 2012 г. (рис. 9).

Выводы

Основным фактором риска очень ранних преждевременных родов является урогенитальная инфекция.

Применение микронизированного прогестерона при угрозе преждевременных родов с 22-й недели гестации улучшает функцию фетоплацентарной системы, снижает риск рождения детей с экстремально низкой массой тела.

Профилактика респираторного дистресс-синдрома плода в сроках гестации 22–26 недель глюкокортикоидами достоверно увеличивает процент выживаемости детей с экстремально низкой массой тела.



Перинатальная смертность в сроках гестации 22–27 недель ниже при оперативном родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Выживаемость детей с экстремально низкой массой тела более 28 суток не зависит от метода родоразрешения в сроках гестации

22–25 недель, однако достоверно выше при абдоминальном родоразрешении в 26–27 недель беременности. 

Литература

1. Кошелева Н.П., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. и др. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: учебное пособие. СПб.: Н-Л, 2002. С. 43–50.
2. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
3. Meis P.J. 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105. № 5. Pt. 1. P. 1128–1135.
4. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2004. Т. 13. № 1. С. 37–41.
5. Кравченко Е.Н., Баишмакова Н.В. Значение интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2008. № 2. С. 25–29.
6. Tyson J.E., Prarikh N., Langer J. et al. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 16. P. 1672–1681.
7. Martin J.A., Kung H.C., Mathews T.J. et al. Annual summary of vital statistics: 2006 // *Pediatrics.* 2008. Vol. 121. № 4. P. 788–801.
8. Markestad T., Kaaresen P.I., Rønnestad A. et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants // *Pediatrics.* 2005. Vol. 115. № 5. P. 1289–1298.
9. Drife J. Mode of delivery in the early preterm infant (< 28 weeks) // *BJOG.* 2006. Vol. 113. Suppl. 3. P. 81–85.
10. Wilkinson D.J. Gestational ageism // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2012. Vol. 166. № 6. P. 567–572.
11. Abrams E.T., Milner D.A., Kwiek J. et al. Risk factors and mechanism of preterm delivery in Malawi // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 52. № 2. P. 174–183.
12. Пустотина О.А. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности – обоснование применения препаратов прогестерона // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2006. № 2. С. 51–54.
13. Доброхотова Ю.Э. Критерии выбора гестагенов в лечении невынашивания беременности // *Академия Безен.* 2010. № 4. С. 3–32.
14. Серова О.Ф., Снапковская Л.Г., Рудакова Е.Б. Состояние фетоплацентарной системы при угрозе преждевременных родов // *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология.* 2012. № 1. С. 44–48.
15. Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 3. CD004454.

Very early preterm delivery: modern approach

O.F. Serova^{1,2}, I.V. Chernigova¹, Ye.V. Danilova^{2,3}, Ye.Ye. Yermenko¹, V.I. Toloknov⁴

¹ Moscow district perinatal center

² Federal medical biophysical center named after A.I. Burnazyan

³ Maternity hospital № 20, Moscow

⁴ Noginsk central district hospital

Contact person: Olga Fyodorovna Serova, olga-serova@yandex.ru

Actuality. There is a controversial approach for management of very early preterm birth (VEPB) and nursing of children with extremely low birth weight.

Purpose. The evaluation of new approaches to management of VEPB.

Material and methods. The authors present new approaches to doing very early preterm delivery (VEPD). An analysis of all cases of VEPB occurred in Moscow district perinatal center the last five years with a comparative analysis of the methods of delivery, depending on the gestational age. Perinatal outcomes and the method of delivery were evaluated at different gestational ages for infants with extremely low birth weight. The main groups at risk of developing VEPD were identified. The effectiveness of the prevention of respiratory distress syndrome at birth threatening to 22–27 weeks of gestation was assessed.

Conclusions. The main risk factor of VEPB is urogenital infection. The use of micronized progesterone reduces the risk of having children with the threat of extremely low birth weight and improves hormonal function of the placenta. Prevention of respiratory distress syndrome in the fetus 22–27 weeks gestation by glucocorticoid significantly increases the survival rate of children with extremely low birth weight. Perinatal mortality and survival of children with extremely low birth weight depends on gestational age and methods of delivery.

Key words: very early preterm delivery, extremely low birth weight, perinatal outcomes, survival

акушерство